21 CFR Part 11
試験室における電子署名と電子記録
第1部　規則の概要ならびに要求事項

テクニカルノート

Ludwing Huber, Agilent Technologies
近藤　直人，横河アナリティカルシステムズ株式会社

はじめに

1997年, 米国食品医薬品局（United States Food and Drug Administration, FDA）は, 医薬品業界からの要望に答え, 電子記録(electronic records), 電子署名(electronic signature)および手書き署名(handwritten signature)に関するFDA規則を公布した(1)。連邦規則第21条第11章（21 CFR Part 11）と称する本規則で, 電子記録, 電子署名を紙の記録(paper records)および手書き署名と同等と見なすことが可能となった。本規則はFDAの医薬品関係の規制すべてに適用される。すなわち, 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準(Good Laboratory Practice, GLP), 医薬品の臨床試験の実施に関する基準(Good Clinical Practice, GCP), および医薬品の製造ならびに品質管理に関する規則(current Good Manufacturing Practice, cGMP)も適用範囲である。

業界担当者およびFDAは, 電子署名, 電子記録の使用によるコスト削減, 医薬品審査期間の短縮, 申請書調査の迅速化, 生産性の向上を期待している。現在, 電子署名の採用ならびに申請資料への利用は, 強制されていない。それにもかかわらず, 製薬会社は本規則対応を可能な限り早急に進めようとしている。これには, 主に次の三つの理由による。

1) 現在, 試験にコンピュータを使用しないことは不可能であるから。たとえば, 試験室では, 機器からのデータの取込, 定量計算にコンピュータは不可欠となっている。この様な場合, 試験室のPart 11対応は「必須事項」となる。
2) 将来FDAが紙の記録を受け付けない時代が来るかもしれない。
3) 紙の記録に比べて電子記録にはいくつかの優れた点がある。たとえば, 保存に場所をとらないこと, 検索が容易なことなど。

本規則の試験室に対する基本的な要求事項は

* 既存, 新規に関わらず, バリデーションを済ませてからコンピュータシステムを使用する。
* 分析を再現できるよう電子記録を安全に保管する。
* ユーザとは無関係に, 自動的にコンピュータが監査証跡(Audit Trail)を作成する機器を使用する。
* システムアクセス制限により, システムおよびデータの安全保障(security), データの完全性(integrity)を確保する。
* クローズド(closed system)およびオープンシステム(open system)双方において信頼性の高い電子署名を使用する。
* オープンシステムではデジタル署名(digital signature)を使用する。

製薬会社の分析試験室では, 新規則に対応するために, 装置, 作業手順, 分析担当者に大きな影響がおよぶ。

* 現行の署名の再評価。(誰が, いつ, 何に署名しているか)
* システムとデータへのアクセスを制限するために, 社内および試験室での新規作業手順の作成(誰が何をできるか)。
* 規制に確実に対応するため, 該当コンピュータシステムのアップグレードや交換。
* 法的拘束力のある署名の基礎となるユーザID(identification code)とパスワード(password)の使用方法や取扱方法を変更。
* 電子保管(electronic archive)に対応できる専門的能力を持つ新規人材を採用。

本規則には, 1994年に公開した原案に対する業界からの130に上る意見へのFDAのコメントが納められている。それにもかかわらず, 企業内情報技術担

Agilent Technologies
Innovating the HP Way

TI 16C0A3-004
2001. 1 改訂（第 2 版）

当者や分析担当者にとっては,実際に規制に対応するには,未だに多くの不明確部分が残されている。最大の問題点は,過不足のない対応がどのあたりであるかである。

よくある問題点は,
* 最終的に承認されるまでに何回も再計算の必要があるデータでは,どの程度の記録が必要なのか?
* 自動監査証跡を実現する方法はあるのか?監査証跡として何をどこまで記録すればいいのか?
* 電子記録と電子署名とをいかにして関連づけるのか?
* Part 11に対応できない装置をどのように取り扱えばいいのか?
* 10年後にデータを再現できることをどのように保証するのか

本シリーズでは,分析試験室が効率よくこの規制に対応するための一般的な指針といくつかの例を紹介する。本規則は複雑で,一つの論文で全ての疑問に答えることは不可能なため,シリーズ化することとした。本論文は一連の論文の第1報目である。また,規制に対応していくには現在も依然として複雑で不確実な部分がある。詳細についての議論はいまだに進行中である。たとえば,監査証跡に記録される時刻は,グリニッジ標準時か現地時間のどちらにするか,データを取り込んだ時点または再計算時のどの時点でデータを保管するのかなどである。

第一回は,本規則の概要,用語,重要な点,分析試験室への影響について論じる。2報目以降では,より具体的な以下の内容について解説する。

1. システムへのアクセス制限と作業の承認
2. 生データ(raw data)および最終データ(final data)の定義および長期保管。
3. クロマトグラフィー用データシステムにおける監査証跡。
4. クローズドシステムおよびオープンシステムにおける電子署名。

本文記載事項は,本文の原稿作成時1999年8月の状況をもとにしている。本規制に関しては,様々な議論が現在も行われている。既に発表されている規制対応指針以外にもガイドラインが発表される可能性もある(2)。最新情報は,www. labcompliance. comのe-signature(21CFR11)に掲載されている。

規制作成過程と現在の状況

本規制作成は,米国製薬工業協会(Pharmaceutical Manufacturing Association, PMA, 現在はPharmaceutical Research and Manufactures of America, PhRMA)から1990年頃FDAに対して提案された。間もなく,PMAと米国Parenteral Drug Association(PDA)が本提案のためのテクニカルグループを共同で設置した。ポール・J・モティーゼ(Paul J. Motise)率いるFDA担当チームと業界代表者達は幾度も会議をもち,ペーパーレスシステムをいかにしてGMPへ適合できるか議論を重ねた。1992年,本件に対する意見を広く聞くために,FDAは規制案の事前通告(Advanced Notice of Proposed Rule Making, ANPRM)を発行した。

ANPRMが発行されると,FDAの要求に応えて規制案に対する多くの意見がFDAに寄せられた。1994年,FDAはANPRMに対する意見を反映した規則草案(proposed rule)を公表した。個人,製薬会社,輸入業者などから,再度,その草案に対する意見がFDAに寄せられた。寄せられた意見のいくつかに対して,Paul J. Motiseが回答を寄せている(3)。最終的に,21 CFR Part 11は,1997年3月に公布され,同年8月21日施行された。本規則は,FDAホームページ(http://www. fda. gov/cder/esig/index. htm)で,見ることができる。
1997年当時,本規制はその考え方や内容に対して業界から高い評価と支持を得た。しかし,時間とともに,Part 11の解釈にともなう様々な問題点が明らかとなってきた。これらの問題点は,学会や論文で発表された。

PMAのコンピュータシステムバリデーション委員会(Computer System Validation Committee; CSVC)会長を長年務め,現在は著名な業界コンサルタントであるケン・チャップマン(Ken Chapman)は,「熱い」論争の的となっているいくつかの問題点に関する論文を2つ発表して,解決法を提案している(4,5)。1998年8月号のゴールドシート(Gold Sheet)も,本件を取り上げている(6)。Ken Chapmanは,Institute of Validation Technology主催の会議でも同様の発表をしている(7)。FDAも会議に積極的に参加して,製薬会社の本規則対応を支援している。例えば,米国QA研究会(Society of Quality Assuranance, SQA)のコンピュータバリデーション部会(Computer Validation Initiative Committee; CVIC)開催の2つの会合にPaul MotiseとCharles Snipesが参加して,質疑応答を行った。

最も多くの人が参加したのは,1999年1月12日に実施された業界担当者を対象としたビデオトレーニングである(8)。全米20会場でテレビ放送が行われた。FDAから,3つのテーマで発表があった。Paul J. Motiseによる「よくある質問に対しての回答」,Halvorsonによる「バリデーション」および「Part 11とFDA査察」。FDAからは他にも数名の担当者が出席して,FDAの見解の説明,規則の推進のために積極的に発表や議論に加わった。企業によっては,2から3年の施行猶予期間を期待していたが,このビデオトレーニング(8)で規制施行までにはまだ,十分な時間があることが明らかとなった。

新規制に対する認識は高く,米国だけでなく,多くの国々で議論が行われて

いる。 以下がその理由である。

1. 米国外に拠点を置く製薬会社の多くは米国に医薬品を輸出しており, そのような企業は, 米国の規制に対応する必要がある。FDAはこれらの会社に米国の規制に準拠した査察を実施する権限を持っている。対応していない企業は, 医薬品を米国へ輸出できなくなる。その結果, ビジネスに多大な影響が生ずるから。
2. 米国以外の国々でも電子記録, 電子署名による資料提出に関して同様の問題がある。それぞれの地域での指針として米国の規制を利用する可能性が高いから。

例えば, ヨーロッパでは, EUGMP規則付属文書11 (EU GMP Annex 11 Interpretation Guide)でよく知られるInternational Association for Pharmaceutical TechnologyがPart11に関するヨーロッパにおける問題点を発表したり, 1999年9月には, ベルリンで電子記録, 電子署名に関する国際会議が開催された。これらは, ヨーロッパにある製薬会社がPart 11に積極的に対応しようとしている現れであろう。

コンピュータソフトウェアやコンピュータ化された機器のメーカは, ユーザに対してPart 11に対応したハードウェアやソフトウェアを開発, 提供することを彼ら自身の責任としてとらえている。例えば, アジレントテクノロジー社は,「Implementing Electronic Records and Signatures with Agilent Technologies's ChemStation(英語, ケミステーションにおける電子記録と電子署名)」と題するテクニカルノートを発行して, Part 11対応を手伝っている(9)。

本件関連の新規出版物, 会議, 指針についての情報は, 次の２つのホームページで精力的に取り扱われている。http://home. netcom. com/_jlboet/esiglinks. htmおよびhttp://www. labcompliance. com/e-signatures。例えば, この論文で挙げている参考文献のほとんどは, 上記のホームページやそこからのリンクで入手できる。

用語

規制の理解およびそれに対応するために, 用語を理解することは極めて重要である。ここでは, 試験室関連の具体例をつかって, 用語のいくつかを解説する。斜体文字部分は21 CFR Part 11(1)からの抜粋である(日本語は著者訳)。

電子記録:*「(電子記録とは)コンピュータシステムによって作成, 変更, 保管, 検索あるいは配布されるデジタル形式の文書, 画像, 音声, 映像, その他の情報のあらゆる組み合わせを意味する。」*

試験室における電子記録の例は,

* 機器設定条件およびデータ処理パラメータ
* 検量線
* コンピュータが取り込んだ生データ
* 解析結果
* ベースライン付きのクロマトグラム
* 装置の使用記録
* 監査証跡

これらの情報が記憶装置にデジタル形式で保存された瞬間, それは電子記録と見なされる。自動的に計算され, 中間的に使用されるRAMに書き込まれ, 記憶装置に書き込まれないデータは, 電子記録とはみなされない。HPLC紫外可視ダイオードアレイ検出器のスペクトルデータがこれに相当する。

クローズドシステム:システムへのアクセスが, システムならびに電子記録の管理責任者により管理されている環境をいう。

オープンシステム:システムへのアクセスが, システムならびに電子記録の管理責任者に管理されていない環境をいう。

多くの場合, 分析試験室のコンピュータシステムはクローズドシステムである。適切な安全管理手順を遵守することで, 試験室のシステムアクセス管理は完全なものとなる。試験室がオープンシステムとなっている可能性としては, システムの管理を外部の会社に委託している場合が考えられる。すべての人がアクセスできるホームページも, オープンシステムである。

電子署名:*「個人が作成, 承認または照査したことを証明する記号または一連の記号群としてのコンピュータデータの集合体で, 法的拘束力を有する手書き署名の同等物としてみなされる」*

電子署名は, 紙の上になされた手書き署名の電子的同等物である。指紋, 人相や声紋の識別といった生物測定(Biometrics)での特定方法を利用した電子署名も可能であるが, ユーザIDとパスワードの組み合わせで十分である。ある人のユーザIDはその会社内でその人特有のものでなければならない。クローズドシステムには, 電子署名で十分である。

デジタル署名:*「電子署名の確認ならびに電子記録の完全性を保証するために作成される, 一定の法則で暗号化された電子署名。」*

高い安全性レベルが必要となるオープンシステムには, デジタル署名が必要とされる。電子署名に加えて電子署名ならびに電子記録の暗号化が求められる。

生物測定:*「個人の身体的特徴や反復的動作の測定に基づき, 個人に特有かつ測定可能な特徴や動作により個人の同一性を検証する方法である。」*

人相や声紋認識や指紋認識がこの例である。ほとんどの場合, 特別なハードウェアやソフトウェアが必要とされ

る。この様な機器を使用する場合の最大の問題点は, バリデーション作業である。本当に特定のユーザのみを認識しているのかどうかを検証することの困難さにある。

ハイブリッドシステム(Hybrid systems):電子記録と紙の記録, 手書き署名とが共存しているシステムをいう。今日, 多くの製薬会社で採用されている。分析を再現するために生データを電子的に記録するが, 最終結果は紙に印刷して手書き署名する。FDAは禁止していないが, そのPart 11への適合性についてFDAは懸念を表明している。

メタデータ(Meta data):生データから最終報告書を再現するために必要なデータ。クロマトグラフィーでは, 積分パラメータと検量線等がこれに相当する。

要点と問題点

36ページからなる21 CFR Part 11だが, 規則本体はわずか3ページにすぎない。残りの33ページは, 業界関係者からの意見に対するFDAの見解にあてられている。

システムバリデーション

「電子記録の作成, 保管, 管理に使用するコンピュータシステムのデータの正確さ, 信頼性, 独立性および無効なデータや変更された記録を発見する機能はすべてバリデーションされていなければならない。」

これは, 既存および新規の両システムにあてはまる。規制環境下でコンピュータを使用している試験室にとっては, 基本的に新しい要求ではない。コンピュータシステムのバリデーションについては, かなり詳細な説明があり(9), 多くの製薬会社で, 実施されつつある。バリデーションに関する問題は, 新規システムよりも, 既存システムにある。既存のコンピュータシステムには, バリデーションに関する正式な試験ならびに, どのようなバリデーションがなされているのかに関する文書が必要となる。バリデーションが不可能であれば, そのシステムは21 CFR Part 11対応として使用できない。

直ちに試験を再現できるような電子記録の保管

「正確かつ完全な記録の複製を, 目に見える形式ならびに電子的に作成するための手順を作成しなければならない。当局の査察, 再調査および当局による記録の複製は, この手順に従って複製された資料を基に実施される。必要とされる記録の保管期間の間, 試験を正確かつ, すみやかに再現できるよう, 記録を保管する。」

この条文に関する第1の問題点は, 記録保管期間と現実的なコンピュータハードウエア, ソフトウエアの寿命とが大きく異なっていることである。最終結果の元となる生データならびにデータを処理した方法(メタデータ)とを一緒に保存することをFDAは求めている。データ作成時に, ユーザが使用した手法と同じものを使って, 最終結果から生データまでさかのぼることを可能にすることをFDAは希望している。最も実現困難な要求事項であろう。記録の保管は10年以上必要であるが, コンピュータハードウェアやソフトウェアの寿命はこれよりはるかに短い。これが問題である。生データとメタデータの保管, バリデーションされたファイル変換方式などの対応策に関しては, 別途議論する。

第2の問題点は, どこまでを記録として残し, 保管するかである。クロマトグラフを使った定量分析における状況は極めて複雑である。通常, データの取込, 計算, 印刷は事前に設定したパラメータに従って自動的に実行される。しかし, クロマトグラムとピークベースラインを印刷してみると, 事前に設定した積分パラメータが適切でなく, 正しいピーク面積が計算されていないことが, 時々ある。この場合, 分析担当者は生データを確認し, ピーク積分が正しく行われるように積分パラメータを変更しなければならない。この作業はトライアンドエラーで行われ, ユーザの経験に左右される部分が大きい。問題は, 最終結果と一緒に保管するのは, 最終的に採用した積分パラメータおよびクロマトグラムのプリントアウトか, あるいは, 最終的な積分条件にいたるまでの全ての積分条件かという点である。このシリーズの一つでこの点について別に述べる。

アクセス制限

「権限を有する者のみがシステムを使用できるような手順を作成する。」

物理的または論理的な方法により, 本項目は実現可能である。すでに, 多くの会社で同様の原理に基づいたアクセス制限が実施されている。ログイン時にユーザIDとパスワードを使う方法が一般的に用いられている。規制対応上の問題点として, 終夜運転で分析する際のアクセス制限がある。この間に作動しているコンピュータシステムへ権限を持たない者がアクセスするのをいかにして防止するか。例えば, スクリーンセーバーにパスワードを設定して, 不正アクセスを防止することができる。しかし, この方法も, あまりにも頻繁にパスワードやユーザIDの入力が必要になると現実的な対応ではなくなる。このシリーズで, 他の方法について論ずる。

ユーザと無関係にコンピュータが自動的に作成する時間記録を伴った監査証跡

「電子記録および電子署名に使用するコンピュータシステムは, 分析担当者が行ったコンピュータへの入力および電子記録の作成, 修正, 削除等の作業を, 自動的に記録する監査証跡の機能を有していなければならない。監査証跡は, コンピュータ自身が自動的に作成し, 作業内容を時間とともに記録する。また, 監査証跡記録を改変する事ができないような安全保障機能を有していること。監査証跡自身は, 対応する電子記録の保管期間と同じ期間保管し, 当局による閲覧やコピーに利用できるようにする。」

この節については, 多くの疑問点や論議がある。主に問題になるのは, どのように実施するのか, どこまで詳細な記録が必要なのかという点である。例えば, 検量線作成時にはどの記録が必要かといった点である。たとえば, 化合物名入力時のタイプミスを全て記録する必要があるのか。リターンキーを押した時点で記録するべきか, 検量線作成終了時に記録するべきか? 入力確認作業の回数が過剰になれば, 分析担当者の生産性に影響がでる。Ken Chapmanは, ある多国籍企業の所有する品質保証検査用の新LIMSシステムの査察状況を報告している。そのLIMSシステムは「完全監査証跡」機能を備えており, 3日後には5,000件の, 記録第5日目の監査最終日には15,000件の入力が見つかった。

次に問題となるのが, 試験担当者の過剰反応である。もし, 試験を再現するために, 試験担当者が実施した全てを記録しなければならないと考えたとすると, 担当者の生産性は著しく損なわれる。

クローズドおよびオープンシステムにおける電子署名の運用

「記録と署名の偽造を防ぐため, 電子署名の結果生じた行為, 行動に対する責任は, その署名を行った個人に帰することを明確にした電子署名の責任に関する規則を作成しその厳守につとめなければならない。」

電子署名に関する手順を作成すること以上に, ユーザIDとパスワードの管理に対する従来の考え方自身を変化させることが要求される。手書き署名を偽造する方法を同僚に教えることに比べて, 同僚間でパスワードを共有する事に対する抵抗ははるかに小さい。しかし, これはPart 11においては, 同じこととなる。

第二の問題点は, いったん署名された記録の完全性をいかに保証するかである。この問題に関する技術的な対応方法を, 本シリーズで別に論じる予定である。

オープンシステムでのデジタル署名の使用

「電子記録の作成, 修正, 保存, 転送にオープンシステムが使用される場合には, 電子記録が作成された時点から受領時点までの信頼性, 完全性及び, 必要に応じては機密性を確保できるような手順ならびに管理方法を用いる。この様な手順ならびに管理方法には, 11. 10で定めたクローズドシステムでの手順と管理に加えて, オープンシステムにおける記録の信頼性, 完全性, 機密性を保証するための追加手順としての文書暗号化や適切なデジタル署名が含まれる。」

文書暗号化ソフトウェアが必要になる。場合によっては, デジタル署名を作り出すハードウェアとソフトウェアが必要となるかもしれない。本シリーズで本件を取り上げる。

まとめ

電子署名と電子記録のもたらす影響は大きい。その大きさは, 80年代初頭のGood Laboratory Practiceや90年代前半のバリデーション導入時に匹敵する。完全な実施までは一定の時間が必要となる。以下に, Part 11に適合するためのステップをまとめた。

1. 施設や試験室内の作業で, 21 CFR Part 11の影響をうける作業を特定する。
2. 品質保証部門, 試験担当者, 情報管理(IT)部門がある場合にはその部門の人々からなるプロジェクトチームを設置する。
3. 施設内, 試験室での実施計画を作成する。
4. 円滑に実施できるようなインフラストラクチャーを準備する。
5. 電子記録, 電子署名に完全に対応するのか, ハイブリッドシステム(電子記録と紙の記録, 手書き署名の併用)を採用するのかを決定する。
6. 全社員に規則, 特に電子署名に対する理解とその責任についての認識を高める。
7. 施設, 試験室その他の関係部署職員を教育訓練する。
8. 現在行われている署名が, 規制の点からも本当に必要かどうか見直す。
9. ラボ内の全設備を確認し, 設備面でのPart 11対応をどうするかの計画を策定する。
10. コンピュータシステムについての機能仕様を作成する。
11. 新しいコンピュータシステムのバリデーションを実施する。 機器の適格性確認の各ステップ, 設計の適格性確認(DQ), 据付時の適格性確認(IQ), 稼働性能適格性確認(OQ)および稼働時適格性確認(PQ)を実施する。

12. 10で特定した仕様を用い,既存システムを評価する。仕様に適さない場合は,システムのアップグレードを検討する。アップグレードが不可能ならば,システムを交換する。
13. システムへのアクセスが権限所有者に限定されるような手順を作成する。
14. データ完全性を確実にするための監査証跡実施手順およびに全保存期間にわたるデータ再生が可能な長期保存作業手順書を作成する。

引用文献

1. Code of Federal Regulations, Title 21, Food and Drugs, Part 11 "Electronic Records; Electronic Signatures; Final Rule; Federal Register 62 (54), 13429-13466.
2. Paul Motise (FDA), responses to questions posed by the PhRMA Computer System Validation Committee about Electronic Records and signatures regulation (responses received April 21, 1997).
3. Paul Motise (FDA), responses to questions posed by the PhRMA Computer System Validation Committee about Electronic Records and signatures regulation (responses received June 12, 1997).
4. K. Chapman and P. Winter, A Way Forward, Pharmaceutical Technology, Sept. 1998。
5. K. Chapman and P. Winter, Addressing Validation Rules, Validation Technology, Vol 5 (1), Nov. 1998, 46/52.
6. Gold Sheet, August 1998, published by F-D-C Reports, Chevy Chase, MD, USA.
7. Ken Chapman, Interpretations of part 11 that require more discussion, paper to be presented at the IVT Conference on Electronic Signatures and Electronic Records, April 19/20, 1999, Washington D. C., US.
8. Paul Motise: Part 11; Electronic Records, Electonic Signatures; Answers to Frequently asked questions, Jan Halvorsen: Computer Validation: Electronic Records; Electronic Signatures and Chris Nelson: Part 11 and FDA Inspections, presented at FDA's industry training on 21 CFR Part 11, Broadcasted to 20 sites in the U. S. on Jan. 12, 1999.
9. Implementing Electronic Records and Signatures with Hewlett-Packard's ChemStation, Hewlett-Packard publication number 12-5966-2315E, Waldbronn Germany, 1998。

5980-1308JA
January 22, 2001.

Agilent Technologies(アジレント・テクノロジー社)は、ヒューレット・パッカードの電子計測、化学分析、電子部品と医用電子の４つの事業が独立した新会社です。

http:/www.agilent.co.jp/chem/yan

本書の一部または全部を無断複製することは禁止されています。